

生薬、伝統医薬由来製品を含めた医薬品の適正使用に係る規制に関する研究

研究分担者 亀井美和子 (日本大学薬学部・教授)

研究要旨

生薬、伝統医薬由来製品の適正使用を目的とした製造販売、市場での流通および使用者に関する英国の規制状況を把握した。EUにおいては、ハーブ療法などの伝統医療に用いるレメディ(治療薬)が食品として流通し販売規制がなされていなかったことから、代替医療の利用者保護を目的として、製品に対する承認制度が制定された。承認を受けた製品はOTCとして販売することができるが、未承認の製品には処方せんが必要となる。このような背景から、これらの製品を従来取り扱ってきた鍼灸師やハーブ療養師を公認の保健医療専門職とする法定規則の議論が進展した。近年、英国では医療従事者の職能拡大の検討が積極的に行われており、各専門職種に求められる役割の明確化、能力の標準化を測るためのカリキュラム開発や認証制度が構築されている。鍼灸師、ハーブ療法師、中国伝統医療(TCM)に対する法定規制は、政府と職能団体の連携により、名称を使用できる者の認定制度とその要件が策定されている。法定規制により、補完・伝統医療による治療が、保健医療サービスとして利用される機会が増加すると考えられるが、これらが提供者の資質や利用者の利便性等にどのように影響していくのかは今後も注目すべきである。

A.研究目的

生薬、伝統医薬由来製品の適正使用を目的とした製造販売、市場での流通および使用者に関する海外の規制を把握することを目的とした。昨年度から引き続き、英国の伝統医療の提供者側に対する規制について、その背景、経過について主に文献等を用いて調査した。

英国では、近年、医療従事者の職能拡大の検討が積極的に行われており、各専門職種に求められる役割の明確化、能力の標準化を測るためのカリキュラム開発や認証制度の構築等が検討されている。鍼灸師、ハーブ療法師、中国伝統医療(TCM)をはじめとする民間医療や伝統医療の提供者については、長年、公的な資格制度が存在せず、医療専門職の資格を有さない、いわゆる無資格者による治療行為が行われていたが、法律での規制はされていなかった。

このような状況で、医療を受ける側(国民)のリスクを減少させるために、鍼灸、ハーブ療法および中国伝統医療についての法規制について10年以上検討されてきた。本研究では、昨年度に引き続き、その法規制の制定に至る背景および経緯等を調査した。

B.研究方法

主に以下の文献から情報収集した。

1. House of Lords, Science and Technology - Sixth Report (COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINE), Nov 2000
<http://www.publications.parliament.uk/pa/ld199900/ldselect/ldsctech/123/12302.htm>

2. DoH, A Report from the Herbal Medicine Regulatory Working Group; Recommendations on the Regulation of Herbal Practitioners in the UK; INCLUDING RECOMMENDATIONS ON THE REFORM OF SECTION 12(1) OF THE MEDICINES ACT 1968, September 2003

3. MHRA, Consultation document MLX299: Proposals for the reform of the regulation of unlicensed herbal remedies in the United Kingdom made up to meet the needs of individual patients, 2004

4. Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use <http://eur-lex.europa.eu/>

5. MHRA, Proposals for the reform of the regulation of unlicensed herbal remedies in the United Kingdom made up to meet the needs of individual patients, January 2005

6. MHRA, Traditional Herbal Medicines Registration Scheme, Mar 2007

7. DoH, A joint consultation on the Report to Ministers from the DH Steering Group on the

Statutory Regulation of Practitioners of Acupuncture, Herbal Medicine, Traditional Chinese Medicine and Other Traditional Medicine Systems Practised in the UK, Jul 2009

8. Avena Consultants, Report on the statutory regulation of herbalists in the UK, Dec 2009
http://www.avenaconsultants.co.uk/documents/stat-reg-herbalists_full_001.pdf

9. DoH, Statutory Regulation of Practitioners of Acupuncture, Herbal Medicine, Traditional Chinese Medicine and Other Traditional Medicine Systems Practised in the UK: Analysis Report on the 2009 Consultation, Feb 2011

(倫理面への配慮)

本研究においては、倫理に配慮すべき情報を取り扱っていない。

C. 研究結果

1. 英国の医療制度における CAM (Complementary and Alternative Medicine; 補完代替医療) の位置づけ

CAM の認知度は高く、英国国民の利用率は高い。公的医療保険制度でも CAM の一部はサービスとして提供されている。英国の国内法(コモン・ロー)においては、双方の同意があり、保護された職名(医師など)を用いない限りは、誰もが患者を診察できるようになっている(薬事法 1968 年)。国内法における施療の権利は、「誰もが自由に自分が必要とする保健医療の形態を選択することができる」という基本原則に基づいているため、法規制化により、ある伝統医療の職名が保護されることはあっても、別の職名を名乗る者が同じ技術を提供するのを妨げることはできない。このような状況下で、CAM に関する議論は一般消費者の保護を主旨としている。この背景としては、無資格者による治療行為や、治療で使用される製品が食品として取り扱われており医薬品として承認されていないこと、治療を受けた者の健康被害が少なくないことなどがあげられる。

2. CAM の分類

House of Lords Select Committee on Science and Technology (英国議会上院特別委員会・科学技術委員会)による「2001 年補完代替医療に関する報告書」では、CAM は以下の 3 つのグループに分類されている。鍼灸およびハーブ療法は第 2 グループに属する。

第 1 グループ: 専門機関を持ち、比較的組織化が進んでいるもの。科学的根拠(エビデンス)を基盤に個々の診断を行なうもので、カイロプラクティック、オステオパシー(以上 2 つは[HPC 1993, 1994]の下に法規制化を受けている)、鍼灸療法、ハーブ療法、ホメオパシーが含まれる。なお、ホメオパシーは不活性と見なされている。

第 2 グループ: 従来医学を補完するセラピー類。アロマセラピーやマッサージなどがこれに該当し、診断を伴わない。

第 3 グループ: 分野としては第 1 グループに似ているが、従来医学の科学的理論・原則は介在しない。アーユルヴェーダと中国漢方医学(TCM)がこれに該当する。

3. 法定規制を受ける保健医療専門職

NHS 法の下で設立された CHRE (Council for Healthcare Regulatory Excellence) が監視する保健医療専門職には、カイロプラクター、歯科医・歯科専門職、医師、検眼医、検眼鏡士、眼鏡販売業(オプティカル・ビジネス)、整骨医(オステパシー)、看護師、助産師、薬剤師、および(HPC: Health Professions Council)があり、この HPC に登録されれば、専門職名称を保護する権利が与えられる職種として、アートセラピスト、バイオメディカル・サイエンティスト、カイロポディスト/ポディアトリスト(手足治療医)、クリニカル・サイエンティスト、栄養士、作業療法士、ODP、視能訓練士、救急医療隊員、理学療法士、臨床精神科医、義肢装具士、歯科矯正医、X 線技師、言語聴覚士が登録されている。2008 年、この HPC にハーブ療法師、鍼灸師、TCM 施術師も登録し、法的規制の対象とすべきであるというリコメンデーションが政府から出され、各職能団体と政府とが連携して法定規制に向けたシステム作り着手した。法定規制は 2012 年 4 月から開始される。

4. EU における未承認ハーブ療法薬の規制

2011 年 5 月かに THMPD (EU 伝統的ハーブ治療薬製品指令、2004/24/EC) が英国内の法律として施行されて以降、消費者が購入できるハーブ療法薬は、THR (伝統的ハーブ治療薬登録)保証マークがある製品のみとなった。それ以外は治療に使用できないが、保健医療専門家として認定された者(authorized healthcare professional)は、医師や薬剤師が取り扱うのと同様の方法で未承認の生薬類の使用が可能とされている。2011 年 3 月時点で英国内で THR 登録を受けている製品は 101 製品である。

THR の認定は、通常の医薬品製剤の評価と同じ方法は適さないことから、英国では 30 年間の使用歴(EU では 15 年間)に基づくこととなった。欧州医薬品庁(EMA)は、ハーブ治療薬製品委員会(HMPC: Herbal Medicinal Products Committee)を設立し認定登録を支援している。また、英国内では MHRA が担っている。

THMPD の経過は以下のとおりである。

2004 年 4 月 30 日: EU レベルで公布

2005 年 10 月 30 日: 英国国内法に適用(既存の薬事法が改正された)。移行期において、ハーブ治療薬製品は、THR 登録を受けなければならない。改正法の付表 6 により、製造販売業者には 6 年間の猶予期間(2011 年 4 月まで)が与えられた。

2011 年 3 月 31 日: 全面施行。OTC 販売されるハーブ

治療薬は、すべて MHRA の承認を得なければならない。承認がない伝統的ハーブ治療薬製品はいかなるものも、販売（卸売販売含む）してはならない。

Medicines Act (薬事法) 12 条においては、ハーブ療法薬（未承認を含む）は、①薬剤師のみによる販売（委託されて薬剤師が販売することが可能）、②OTC（処方せんなし）販売の禁止（処方箋は誰もが行うことができる）、③一対一の対面相談（誰でも行うことができる）の後に販売できることとなり、実質、ハーブ療法師による施療が可能であった。1977 年以降、ハーブ療法師は、非工業的に生産されたハーブ治療薬（単体または複数の植物が乾燥、粉碎、粉末化された後、タブレット化、錠剤化、圧縮、水希釈の処理を施されているかどうかにかかわらず、それ以外の加工を受けていない、ハーブ治療薬）のみの販売を許可されている。しかし、この中には OTC 販売するには作用が強すぎるとみなされているもの（ベラドンナなど）が含まれている。

THMPD 以降は、処方せんを必要としない OTC として販売される伝統医薬品は、THR の承認を得なければ販売することができない。非 OTC の治療薬に関しては、保健医療専門家として認定された者（現在のところ、医師、歯科医師、独立処方者および補助的処方者）のみが処方できる。

5. 法的規制が求めるもの

一般消費者を保護する観点から、法的規制には以下の要素が求められる。

①規制

保健医療従事者が、安全な施療を行なうために必要な知識、技術、ならびに意識、姿勢を備えているかどうかを確認することを目的とした一連のシステムならびに活動。

②監視員

公認施療師の行動規範、懲罰、苦情処理手続、訓練水準の一貫性、監督、認定方法の評価、統一の資格登録管理、およびその更新の確認を行う。

③妥当性の再確認

公認施療師が定期的に、施療を行なうに相応しい技能を維持しているかどうかを実地で検証するプロセス。CPD (continuing professional development) など。

④評価・査定

同僚、上司、その他の人物の助力をもって、施療師自身の能力をレビューし、そこから教訓を導き出すプロセス。(CPD フィードバック)

⑤適性

役割を果たすうえでの施療師が保持している現在の能力。個々の能力に、より幅広い意見・判断を使用する能力を組み合わせることによって行う。

⑥技量

特定の作業、または技能を遂行する際の、施療師の立ち居振る舞い。適性の一部であり、観察可能。キャラクターは個人の人間性の複合的な表出であり、その人の施療行為への適合性を表している。(CPD、行動規範に適合、優

れた人柄など)

⑦振る舞い

その人物の、施療行為への適合性を表わす、姿勢。

⑧実証的医療

法規制化を望んでいる保健医療分野は、CAM に関する情報を提供、開示しなければならない。

D. 考察

EU における医薬品に関する規制改正は 1990 年代初頭に提案され、すべての医薬品を承認制にすることが提言された。当時、ベルギーでハーブ由来の痩身薬により中毒症状を引き起こした女性が 100 人を超え、腎不全から癌に移行するような症例も報告されたことなどから、消費者保護が最大の目的とされた。また、低品質のハーブ製品が食品として規制のない EU 市場で流通していたことも問題視されていた。

その後、約 20 年間をかけて、製品に対する規制と提供者を規制することにより、提供する治療の質が担保され、利用者である国民のリスク低減が期待できる制度が築かれた。英国内においては、CAM は保健医療において欠かせないものになっている。規制によって質が担保される一方で、これらの治療を「医療」と認識せずに利用されている場合も多く、これがリスクを招いている可能性もある。利用者への注意喚起や教育的な指導も併せて行う必要があると考えられる。

製品に対する規制の過程では、30 年間の使用実績により品質が評価されることになったが、ハーブ治療薬同士の相乗効果など、未だ十分研究されていない課題が残されている。科学的根拠に基づく治療薬の評価が求められることにより、これまで流通していた製品が入手できなくなることも考えられる。

本研究では英国の状況の把握に重点を置いたが、わが国の状況は、伝統医療である漢方製剤は医療用医薬品としてだけでなく、一般用医薬品として流通しており、いずれも医師、薬剤師または登録販売者により交付・販売されている。鍼灸師の資格のみでは医薬品を販売することは認められていない。また、ハーブ類の多くは食品として販売されており、販売者の制限はない。医薬品であれば、薬剤師および登録販売者の資格を有する者により販売されるが、有資格者であっても、漢方製剤やハーブ治療薬に特化した治療を施す資質（施療者としての資質）は求められていない。このような状況を利用者が理解していない可能性もあり、医薬品と食品の違いなどを含めた消費者教育と、販売体制の監視が求められる。

英国における法定規制が、補完・伝統医療の提供者の資質や利用者の利便性等にどのように影響していくのかは今後も注目すべきである。

E. 結論

生薬類の製品および療法の提供者を法的規制により質

を確保することは、英国内の補完・伝統医療の安全性確保に貢献することが期待できる。

F.健康危険情報

該当しない

G.研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金(地域医療基盤開発推進研究事業)
分担研究報告書

生薬などに関する裁判例の分析 その2

研究分担者 津谷喜一郎
研究協力者 長澤道行

東京大学大学院薬学系研究科・医薬政策学
東京大学大学院薬学系研究科・医薬政策学

特任教授
特任研究員

研究要旨

伝統医学の科学的評価と臨床利用の機運が高まる中、生薬などによる健康被害も危惧されている。そこで昨年(平成22年)度は、生薬などに関する裁判上の争いについて調査を行い、争いの内容別に数量を整理し、全体像を明らかにした。本年(平成23年)度は、その中の「身体的損害の賠償をめぐる争い」に着目して分析を進めた。生薬などが関わる身体的損害賠償の争いは実質上2件あり、ともに天津当帰四逆加呉茱萸生薑湯エキス顆粒が対象であった。製造物責任法施行後は輸入品も比較的容易に捉えることができるようになった一方で、そもそも司法は事後的な救済であるがゆえに限界があることなどが明らかになった。

A. 研究目的

日本では1990年代後半より相補代替医療(complementary and alternative medicine: CAM)の興隆と平行して「エビデンスに基づく医療」(evidence-based medicine: EBM)の動きが盛んとなった。この流れの中で、CAMのエビデンスの評価とその利用の実態調査の機運が高まった。ここで、生薬などの安全性、すなわち健康被害が危惧されるようになった。そこで昨年(平成22年)度は、生薬などに関する裁判上の争いについて調査を行い、争いの内容別に数量を整理し、全体像を明らかにした。

本年(平成23年)度は、その中の「身体的損害の賠償をめぐる争い」に特に着目した上で、判決文の詳細にまで踏み込み、日本ではどのような判断が司法の場で実際になされているかを分析する。すなわち、昨年度の総論的・全体的な分析に続く、各論的・局所的な分析である。

B. 研究方法

昨年度の調査結果(検索日:2010年9月1日)では、身体的損害の賠償をめぐる争いとしては、のべ3件の裁判例が収集された。今回、検索日を2012年3月1日として再検索したが、新たに得られる裁判例はなかったため、

この3件を分析対象としている。

つぎに、それらの判決書を読み、法律家以外の方々に分かりやすくなるよう、表現や構成に配慮して要約・整理した。

要約・整理された結果に対して、法学を専門とする研究者による指導・助言の下、考察を加えた。

(倫理面への配慮)

公開済みデータに基づくため、特に倫理的に配慮すべき点はない。

C. 研究結果

3件は、対象別の検索結果を合算した数字である。「生薬」検索に含まれる2件の内の1件と、「漢方薬」検索に含まれる1件は、同一の裁判例である。そこで、判決内容の検討は、実質上の2件に対して行った。

平成14年4月22日名古屋地方裁判所判決

【原告】

主婦(二名)

【被告】

医薬品等の輸入販売等を目的とする株式会社

【事案の概要】

被告が輸入した医療用漢方薬を服用したことにより腎不全に罹患したとして、主位的に製造物責任法3条に基づき、予備的に民法709条に基づき、原告Aが約4661万円、原告Bが約3500万円の損害賠償を被告に請求した。

【結論】

一部認容

【事実の経過】

原告Aは、平成5年9月9日から平成7年12月22日までの間、冷え性のため、医師の処方により、医療用漢方薬「天津当帰四逆加呉茱萸生薑湯エキス顆粒「KM」医療用(KM-38)」(以下、KMという)1日当たり2回合計2包(1包3.5g)を服用した。KMは、日本薬局方に収載されたタ

イソウ、ケイヒ、シヤクヤク、トウキ等および関木通を含む漢方薬であり、関木通はアリストロキア酸を含有している。

平成5年9月9日から平成6年3月19日までニフェラートが、平成6年11月30日から平成7年12月22日までコニールが、原告Aに投与されている。

平成8年6月5日には、原告Aが慢性腎不全に罹患した。

原告Bは、平成4年7月29日から8月19日まで、平成4年12月12日から平成7年9月27日までの間、不定愁訴のため、同医師の処方により、KMを服用した。

平成4年7月29日から平成6年1月26日まで、原告Bにバイミカードが投与されている。

平成8年5月24日には、原告Bが慢性腎不全に罹患した。

平成9年に入ってから、KMについて3例の腎機能障害の副作用報告があったため、被告は、2月14日付けで、得意先等に対し、使用に際しての注意喚起文書を自主的に配布した。7月7日に自主回収することを決定した。

【原告の主張】

製造物責任法施行日（平成7年7月1日）以降に被告から引き渡されたKMは、製造物責任法上の製造物に該当する。

KMは、医師により被告作成の能書に従って処方・投与されており、しかも漢方治療に造詣の深い医師によって、原告らの症状を観察しながら、適切に処方・投与されたので、通常の使用形態で使用されたといえる。

中尾らによる論文（中尾彰秀，土井研人．薬剤性尿細管・間質性腎障害．日本内科学会雑誌1999；88(8)：55-61）は、漢方薬による腎機能障害について、原因物質はアリストロキア酸とした上、「臨床症候としては、急速に腎機能障害が進行し多くは最終的に血液透析を余儀なくされ、また、原因薬剤の服用を中止しても腎機能障害は進行するため予後は非常に悪い」としているが、原告の症状はこれに該当する。

仮に、KMの服用と原告の腎不全との間に因果関係が認められず、被告が製造物責任法上の責任を負わないとしても、被告には過失があり、不法行為責任を負う。

【被告の主張】

関木通なる生薬は、ウマノスズクサ科の植物、東北馬兜鈴の乾燥した蔓状の茎で、秋冬2回収穫し、粗皮を剥ぎ、日に晒し、乾かして製する

ものである。その効能は、中華人民共和国薬典（以下、薬典という）1995年版によれば、鎮静、利尿、口内炎治療、体のむくみ、発熱、発汗などに有効で、用法用量は3gないし6gだが、妊婦に使用するときには、慎重に投与することの注意書が加えられている。また、その副作用については、天津中医学院・天津市中医工程研究所所長 張伯礼教授の調査報告によれば、中国国家中医薬管理局中医薬文献検索センターで調査した結果、「薬典記載の用量3gないし6gの常用量（その意味は、長期間に渡り継続服用することでない）の臨床使用において、今までに副作用の発現した報告は1例もない」と報告されている。

原告らの投薬されたKMの用量(1日当たり7g)中には、関木通2gが含まれているが、この量は、薬典記載の用量である3gないし6gの常用量よりも少ない量である。また、関木通に含まれているアリストロキア酸が腎不全を引き起こす作用のあることは、中薬大辞典の関木通の項に記載されているが、そこに記載されている実験例での服薬量は、人体に換算すると、原告のKMの1日の服用量7gに含まれるアリストロキア酸1mgの500倍以上である。もしこれによる副作用が発現するとしても、その可能性は非常に低いと考えられる。

漢方薬投与の基本原則は、(1)随証治療を行う、(2)生薬の薬理、薬能を熟知する、(3)処方性格を知る、(4)服用方法と用量に注意する、(5)併用と長期連用に気をつける、とされている。KMは医療用製剤であり、一般市販の医薬品と異なり医師の診断処方のもとに患者に投与されるものであって、医師が処方するに当たっては、上記基本原則に従って投与するのが当然であって、医師がこれに従い投薬した場合においては、本件のような副作用が発現することは考えられない。本件では、KMの投与が適正に行われていなかった疑いが強い。漢方薬であるKMは、漢方としての投与がなされるべきで、この方法に従って投与されなければ期待される治療効果が得られないばかりか、有害な副作用が招来されることも少なくないのであって、投薬証明書に記載されている原告らに対するKMの投与の期間と量とは上記基本原則、特にその(4)と(5)とから著しく逸脱していることが窺われるのである。

また、(1)に掲げられた随証、すなわち、「証」に従った治療とは、漢方特有の考え方である。そもそも漢方では病気というものを生体を侵す

うとする勢力と、生体に備わった健康を保とうとする力との戦いとみる。戦いである以上、初めがあり終わりがあって、その様相は時々刻々と推移する。漢方では病人を前にして、その病人は、現在病気との戦いのどの段階にあるかということをもまず診断し（現代医学的な病名診断とは異なる）、その段階における漢方はどれが良いかを定めるのである。これが「証」を決めることであり、ゆえに証は時の流れとともに移り流れてやまないものであって、したがって、当然のことながらその漢方も移り変る。その処方がある有効でなければ、証の診断に再考を要することになり、当然ながら別個の「証」に基づく投薬となるのであって、効果もないのに長期間同一の「証」、すなわち、同一の投薬を続けるということは漢方ではあり得ないことである。漢方薬の使用に当たっては、時々刻々証の変移に注目し、薬効の現れをみて投薬をやめたり、変更したりすることが基本原則とされるのであって、本件のごとく漫然、何年にも及ぶ長期の投薬はそもそも漢方薬投与の基本を蹂躪したものであって、このような使用は、「通常予見される使用形態」とはいえない。

原告には、KM と併せてニフェラート、コニール、バイミカードなどの新薬が投与されているところ、そのいずれの能書にも副作用として腎機能障害を生ずる警告が付せられており、原告に、これらの新薬が長期間に渡って投与されていることが明らかな以上、原告の腎不全がこれら新薬の副作用によるものとの疑いが強い。

それゆえ、多量のアリストロキア酸の服用により腎障害が生じうるという限度においては、アリストロキア酸に腎毒性があることは認めるが、原告に生じた腎障害は、KM に含有されるアリストロキア酸の服用によるものではない。

【裁判所の判断】

裁判所に提出された証拠によると、アリストロキア酸は、少なくとも、その投与量によっては腎機能障害を引き起こすものであり、その意味において腎毒性を有する物質であることは明らかである。さらに、少なくとも投与が長期間にわたる場合には、1回の投与量が多量でなくとも腎機能障害を発生させる可能性を有するものと認めるのが相当である。

とすると、アリストロキア酸を含有するKMは、一時に多量の投与がなされた場合でなくとも、投与が長期間にわたる場合には腎機能障害を発生させる可能性を有するものと認めるのが相当

である。

また、原告には、KM のほかにも、腎臓に関する副作用の可能性があると思われる薬剤（ニフェラート、コニール、バイミカード等）が投与されていたが、これらの薬剤は、むしろ腎不全患者にも投与される降圧剤であって、これらの薬剤による腎機能障害は過度の血圧低下による腎血流量低下に由来するものに限られるものと認められる。原告がそのような過度の血圧低下により腎機能障害となったと認めるに足りる証拠はないから、本件においてこれらの薬剤が原告らの腎機能障害を引き起こしたということとはできない。

しかし、原告Aに対する製造物責任法施行（平成7年7月1日）前のKMの投与期間は660日、同法施行後は175日、原告Bに対する同法施行前のKMの投与期間は953日、同法施行後は89日であって、全投与期間に対する同法施行後の日数比率は、原告Aが約21%、原告Bが約8.5%にとどまる。KMが被告から引き渡されてから原告に投与されるまでにはある程度の日数を要することを考慮すると、原告の全投与期間に対するKMの投与期間の日数比率は、さらに低いものとなる。

そうすると、原告が腎不全に罹患したことがKMの長期服用に起因するものであるとしても、KMを服用したことのみで起因するものであると断じることは困難であるし、KMを服用しなければ腎不全に罹患しなかったともいいがたい。

したがって、原告の本件製造物たるKMの服用と腎不全の罹患との間に因果関係を肯認することはできず、原告の主位的請求には理由がない。

他方、被告は、原告がKMの服用を開始した平成4年7月までに、服用による腎機能障害の発生につき有効な調査・研究をせず、必要な指示・警告をしなかった、と認定しうる。とすると、被告は、KMを輸入・販売するに当たり、その安全性を確保すべき義務を怠ったというべきである。

なお、被告は、長期間同一の投薬を続けることは漢方薬の基本原則に反するものであるところ、KMは医師の診断により処方される医療用薬剤であって、医師はこの基本原則に従って投薬するのが当然である旨主張するが、その危険性について記載することが免除されるほど、同一の漢方薬を3~4年にわたって服用することが通常考えがたい特に異常なことであるとは認められない。

また、医師が自らの手で医薬品の安全性を個別に確かめることが不可能もしくは著しく困難であることが通常であることからすれば、医療用製剤であるからといって指示・警告が不要であるということもできない。

したがって、被告の行為には過失があったといえ、その過失行為と相当因果関係のある原告らの損害につき、民法 709 条の責任を負う。

逸失利益の算定等により、原告 A については約 1638 万円、原告 B については約 1715 万円の限度で認容する。

平成 16 年 4 月 9 日名古屋地方裁判所判決

【原告】

主婦

【被告】

医薬品等の輸入販売等を目的とする株式会社
(平成 14 年判決の被告と同会社)

【事案の概要】

被告が輸入した医療用漢方薬を服用したことにより腎不全に罹患したとして、製造物責任法に基づき、原告が約 6025 万円の損害賠償を被告に請求した。

【結論】

一部認容

【事実の経過】

原告は、平成 7 年 7 月 26 日から平成 9 年 6 月 11 日までの間、冷え性の治療のため、医師の処方により、KM を 1 日 3 回合計 4g 服用した。

平成 8 年末頃から、口渇および全身倦怠感、平成 9 年 11 月から、嘔吐が出現し、平成 9 年 12 月 8 日に、腎障害と診断された。その後投薬治療を受けたが、腎障害は徐々に進行し、平成 12 年 11 月 15 日、血液透析を受けるに至った。

【原告の主張】

KM は、製造物責任法上の製造物に該当する。漢方専門医に対してのみ販売されていたものではなく、医療用薬剤として医師一般に対して販売されていたものであり、医師により被告作成の能書に従って処方・投与されていたのであるから、通常の使用形態で使用されていたといえる。

KM は、一時に多量の投与がなされた場合でなくとも、投与が長期間にわたる場合には腎機能障害を発生させる可能性を有する。原告が腎不全に罹患したのは、アリストロキア酸を含有する関木通を成分とする KM の服用によるものであり、原告の腎不全と KM の服用との間には因果関

係が存在する。

製造物責任法に基づく損害賠償請求権について消滅時効の期間が進行するには、被害者が(1)損害を知ったことおよび(2)賠償義務者を知ったことが必要である(同法 5 条 1 項)。

慢性腎不全は、腎臓の機能が徐々に低下し、末期には尿毒症となり透析治療を必要とする状態の全過程を指す幅のある概念である。すなわち、慢性腎不全の診断がなされたからといって、回復しないというのではなく、症状が固定したとはいえない。原告は、すでに平成 9 年 12 月 8 日には慢性腎不全の診断は受けていたが、後遺障害の症状固定日は、早くとも医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(以下「医薬品機構」という)が障害年金支給決定通知をした平成 13 年 6 月 29 日であり、それ以前の時点では、原告はまだ治療継続中であり、症状は固定していない。

原告が、賠償義務者が被告ではないかとの認識をもったのは、KM について被告の賠償責任を認める判決が新聞で報じられた平成 14 年 4 月 23 日である。

【被告の主張】

KM は、中国古来の漢方薬である当帰四逆加呉茱萸生姜湯の煎じ液を顆粒化したもので、当帰四逆加呉茱萸生姜湯は、後漢末頃張仲景によって著された漢方の原点といわれる傷寒論に記載され、歴史的にその効果の保証された漢方薬である。

およそ中毒事故が発生した場合、第一に検討されるべきは、被害者からその障害の原因となり得る物質が検出されるか否かであるが、本件では、原告からアリストロキア酸が検出された事実はない。

動物に被験物質を投与してその毒性をテストする場合、ある量以下であれば何の作用も示さないときの用量を、薬理学上、無作用量というところ、アリストロキア酸の最大無作用量は 1 kg あたり 0.2 mg とされており、体重 50 kg の人体に対してみると、最大無作用量は 10 mg となる。ところが、原告に投与された 1 日あたりの KM に含まれるアリストロキア酸は 0.5 mg にも満たない。

南京医科大学における研究報告によれば、関木通により発症した急性腎障害による腎機能と組織病理学的変化は長期間経てば自然に回復するのであるから、アリストロキア酸の蓄積性は否定される。

中高年女性が腎不全を発症することは少なくなく、その原因は多岐にわたっていることから、原告の腎不全の原因がKMだけであるとはいえない。

以上によると、原告の腎不全はKMの副作用によるものとは断じがたい。

製造物責任法に基づく損害賠償請求権は、「被害者が…損害および賠償義務者を知ったときから3年間行わないときは、時効によって消滅する」(同法5条1項)。

原告は、平成10年9月14日、医薬品機構に医療費等の支給請求をしていたが、原告が上記請求をしたのは、KMを疑薬とする腎不全の発症をみたからであるから、平成10年9月14日には、原告は「損害および賠償義務者を知った」といえる。よって、平成13年9月14日の経過により原告の被告に対する損害賠償請求権は時効消滅している。

【裁判所の判断】

本件全証拠によるも、少量のアリストロキア酸を継続的に摂取した場合の臨床実験等の報告等は見当たらないし、この場合にいかなる機序で腎障害が引き起こされるかについて論じた論文等も見当たらないことから、少量のアリストロキア酸を継続的に摂取した場合の腎毒性について、自然科学的な確証が得られているとまでは認めがたい。

しかし、アリストロキア酸を含有する漢方薬を服用した場合の腎障害の症例が、論文および報告等で紹介されている。それらの症例は、相当期間、少量のアリストロキア酸を含有する漢方薬を継続して服用した例であると推察される。さらに、いずれにおいても、腎障害に罹患している。さらに、いずれもアリストロキア酸の服用が原因であると考えられている上、間質の繊維化、尿細管の病変等が認められ、症状において共通性が見受けられる。

このように、多くの症例において、考えられる原因および症状が共通しているのであるから、このことと、アリストロキア酸には腎毒性があるとの一般論を併せ考えると、少量のアリストロキア酸を継続的に摂取した場合においても腎毒性があると推認するのが相当である。

これに対して、被告は、ラットやヒトの臨床実験で判明した無作用量(すなわち、最大無作用量は0.2mg/kgであり、体重50kgのヒトであれば、10mgである)からして、KMに含まれるアリストロキア酸によって腎障害を生じることがあ

り得ない旨主張する。

しかし、上記無作用量に関する臨床実験は、比較的短期間に、多量のアリストロキア酸を投与した実験であって、この実験で得られたデータが、少量のアリストロキア酸を1年以上の長期間にわたって投与し続けた場合にも妥当するとは必ずしもいいがたい。

また、被告は、(1)原告の体内からアリストロキア酸が検出されたとの事実がない、(2)中高年女性が腎不全を発症することは少なくなく、原告の腎障害には他の要因も考えられる、(3)アリストロキア酸には蓄積性がない旨主張する。

しかし、(1)については、原告の体内からアリストロキア酸が検出されなかったとの事実が認められるのであればともかく、単に、原告の体内からアリストロキア酸が検出されていないというだけでは、上記推認を覆すには足りない。

(2)については、本件全証拠によっても、中高年女性が腎不全を発症することが少なくないことを認めるに足りる証拠がない上、仮に他の要因によって腎不全を発症しうる可能性があったとしても、その要因が具体的に主張、立証されていない以上、上記推認を覆すことはできない。

(3)については、アリストロキア酸に蓄積性がなく、かつ、原告の本件腎障害がKMの服用中止後約半年を経過した後に発症したというのであれば、上記推認を覆すに足りうるものであるといえないでもない。たしかに、原告の本件腎障害は、KMの服用を中止した平成9年6月11日の約半年後の12月8日に指摘を受けたものではある。

しかし、12月11日の検査結果によると、CrおよびBUNの値はそれぞれ3.4(正常値0.8~1.5)、41(正常値8~18)であって、当時すでに原告の腎機能は相当程度低下していたことが窺われる上、平成8年末頃には口渇および全身倦怠感、平成9年11月には嘔吐が出現していたのであるから、本件腎障害は、平成9年12月8日よりも相当以前に発症していた蓋然性が極めて高いと推察される。被告において、原告の本件腎障害の発症時期がKMの服用中止の相当期間経過後である旨を具体的に特定して主張・立証しない限り、アリストロキア酸に蓄積性がないとしても、そのことのみをもって上記推認を覆すことはできないというべきである。

原告は、平成9年12月8日に腎障害の指摘を受けて以来治療を継続したが、腎障害は徐々に進行し、平成12年11月15日からは、血液透析

を受けなければ生命を維持できない程度に達し、同日以後、週 3 回の血液透析を受けるに至っているというのであるから、原告の本件腎障害は、血液透析を受けた平成 12 年 11 月 15 日をもって症状が固定したものと認めるのが相当である。

被告主張の消滅時効起算点である平成 10 年 9 月 14 日の時点では、原告の症状はまだ固定していない。よって、被告主張の消滅時効の抗弁は、後遺障害に基づく逸失利益および慰謝料分については、採用することができない。

原告が被った損害のうち、治療費立替分については、原告の医薬品機構に対する平成 10 年 9 月 14 日付医療費等の支給請求について、医薬品機構から、平成 11 年 3 月 19 日付で、「医薬品の副作用による疾病」を「間質性腎炎」、「副作用の原因と考えられる又は推定される医薬品」を「KM」であるとして上記医療費等の支給決定を受けているのであるから、平成 11 年 3 月 19 日の時点で、原告は「損害および賠償義務者を知った」と認められる。賠償義務者が被告ではないかとの認識をもったのは、被告の賠償責任を認める判決を言い渡したことが新聞で報じられた平成 14 年 4 月 23 日である旨の原告の主張は、採用することができない。

よって、原告の治療費立替分に関する損害賠償請求権は、平成 11 年 3 月 19 日から 3 年を経過した平成 14 年 3 月 19 日の経過時点で時効消滅している。

以上により、被告は製造物責任法 3 条に基づき、後遺障害に基づく逸失利益および慰謝料分について損害賠償責任を負う。

逸失利益の算定等により、約 3336 万円の限度で認容する。

D. 考察

(1) 製造物責任法は、施行後に製造業者等が引き渡した製造物について適用される（附則 1 項）。したがって、生薬などを利用した製品がもし平成 7 年 7 月 1 日以前に引き渡されていると、損害発生の際にかかわらず、製造物責任は発生しない。

平成 14 年判決の方は、この限界のために、主位的請求が棄却されている。ただ、平成 24 年現在では、この限界のリスクは相当程度低いといえるだろう。

(2) 製造物責任が課される主体には、製造業者や加工業者のみならず、輸入業者まで含まれる（3 条 1 号）。これは、輸入業者は性質上販売業者で

あるにもかかわらず、販売業者は製造物責任を負わないため、特に輸入業者を製造業者とみなした規定といえる。このみなし規定が立法時に入った理由は、消費者が海外の製造業者を直接訴えるのは困難であるから、輸入業者に同じ責任を負わせて一層安全な製品を輸入するよう促すことが考慮されたためである。

平成 16 年判決は、このみなし規定が被害者救済の意味で合理的であったことを示す一例になったと評せよう（平成 14 年判決では必要になった過失の立証の負担も、不要となる）。生薬などを利用した製品には、輸入品が多いので、製造物責任法に基づく司法的救済が果たす役割は大きいといえる。

(3) しかし、平成 16 年判決の治療費立替分で見られたように、期間制限という壁が存する（ちなみに、逸失利益および慰謝料分については、時効消滅前に裁判上の請求による中断効が生じて、壁が乗り越えられている）。

消滅時効については、不法行為責任とほぼ同様の規定内容なので、この壁は、製造物責任特有の壁ではなく、司法という事後的な救済の壁である。すなわち、裁判では、すでに起きてしまった事故の費用の公平な分散化が図られているのである。

なお、除斥期間については、10 年である（5 条 1 項）。不法行為責任（20 年）の半分に短縮されている。しかし、蓄積的あるいは遅発的な健康上の損害については、起算点を損害発生時まで遅らせる、という特別の手当てがなされている（同条 2 項）。この例外規定は、生薬などを利用した製品にとっては特に重要となろう。

(4) 事故の拡大をできる限り事前に防ぐという面では、行政に期待がかかる。ところが、厚生省医薬安全局（当時）が、アリストロキア酸を含有する生薬・漢方薬について注意喚起をしたのは、平成 12 年になってからであった。

この点、医薬品の副作用報告は、企業や医師等が国に対して行う情報提供を意味するが、平成 23 年 3 月 26 日から、患者やその家族からのオンライン情報提供が、医薬品医療機器総合機構の事業として試行的に始まった

（http://www.info.pmda.go.jp/fukusayou_houkoku/fukusayou_houkoku_attention.html）。

また、より正確な副作用の現状把握等をめざして、電子カルテ等を活用して平成 27 年までに 1000 万人の医療情報データベースを構築するこ

とも提言されている (<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000mlub.html>)。これらのような事前のシステムの充実化も、今後重要となると考える。

E. 健康危険情報
なし。

F. 研究発表
なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）
研究分担報告書

化学成分からの生薬および基原植物の確認、公定書記載の化学的確認試験方法
の比較と評価に関する研究

研究分担者 伊藤 喬（昭和大学薬学部・教授）

研究要旨

天然物の活性は、含量に比例するわけではない。分析手段の進歩に伴って、多くの微量化合物が天然から単離され、強い生理活性を持つ医薬品のリード化合物として注目を集めている。生理活性の強い化合物は、ヒト体内に存在する酵素や受容体に対して特異な親和性を持つものが多く、多くは含窒素化合物である。天然由来の含窒素化合物はアルカロイドに属し、その中には強い毒性を示すものも数多く存在する。多くは中枢神経系への薬理作用を持っている。筆者等は、生薬中に含まれる微量のアルカロイド類について毒性を評価し、更に生理活性試験に供するための標準品としての量の確保を目指して、各種の生薬中の微量活性成分の合成プロセスを開発することを旨として研究を開始した。各種のアルカロイドを合成するために、共通の光学活性中間体を確保し、それを基盤として各種のアルカロイド合成法を検討した。特に、フェネチルアミン、トリプタミンから誘導されるイソキノリン、カルボリン骨格を有する生理活性物質の不斉合成研究を行い、幾つかの微量生理活性物質の合成を行った。

A. 研究目的

天然物中には、生理活性を有する化合物が数多く含まれ、その中でもアルカロイドは極めて強い活性を持つことが知られている。これらの中には、量的には極めて少なくともその天然物が示す毒性の本体となっているものも多数存在する。天然物の毒性評価の観点から、これらの物質を標準品として獲得し、その生理活性を検討することは重要である。更に、市販されていない標準品を用いて各種の生薬成分を解析することによって、新たな生薬及び基原植物の確認方法を見いだせる可能性がある。そこで、代表的な骨格構造のアルカロイドを系統的に合成できる方法論を開発することを目指して研究を開始した。

B. 研究方法

天然から得られるインドール、イソキノリン等の骨格を有するアルカロイドの多くは強い薬理作用を持っているが、これらの中には、微量であるために活性、毒性等が検証されていない化合物が多数存在する。また、これらのアルカロイドはほぼ全てが光学活性化合物であるが、光学活性体であることが生理活性に及ぼす影響に関しても十分に検証されていないものが殆どである。そこで筆者等のグループでは、微量アルカロイドの一般的合成法の開発とともに、これらが持つキラリティが生理作用・毒性に与える影響も明らかにしようと考えた。特にフェネチルアミン、トリプタミンから誘導されるイソキノリン、カルボリン骨格を有する生理活性物質の一般的不斉合成法の開発を目指して研究

を開始した。既に当教室で開発した新規な触媒的不斉アリル化反応を用いて、強い生理活性を有することが知られているエメチン、及びその鏡像異性体であるent-エメチンの不斉合成を検討し、これまでに報告されたもののうち最も優れたエメチン、およびent-エメチンの合成法の開発に成功した。更に、インドールアルカロイドに関しても、有機触媒を用いて、天然型、及びその鏡像異性体について不斉合成を検討し、プロリンを触媒として用いた環状イミンに対するマンニッヒ反応によって、インドールアルカロイドを合成するためのキラルな基本骨格を合成することに成功した。得られたキラルインドール骨格から、幾つかのインドールアルカロイド不斉合成に成功した。また、生理活性を有するイソキノリンアルカロイドについても、数種の不斉全合成を達成した。更に、オキシインドールアルカロイド合成に必要なキラリティーの導入について、相間移動触媒を用いる新しい手法を開発した。

C. 研究結果

天然から得られる安価なアミノ酸であるプロリンを触媒とした環状イミンに対する不斉マンニッヒ反応を検討し、その反応を用いて、インドールアルカロイド類合成に必要なキラルな基本骨格の合成法の開発を検討した。その結果、 β -カルボリンの1位に対して高立体選択的にケトン類を付加させることに成功した。得られたキラルインドール骨格から、中枢神経系に作用するジヒドロコリナンチン、イソリンコフィリンの全合成を行った。これらの光学活性体の全合成は初の

報告例である。更に、レセルピン類縁化合物であるものの、天然からの抽出量がレセルピンに比べて遥かに少ないデセルピジンの全合成を検討し、現在合成の中盤まで進行している。また、イソキノリン骨格を有する生理活性化合物の合成に関しては、既に中枢に対して強い生理作用を有するエメチンの合成に成功しているが、今回キラル中心2個を含むイソキノリン骨格に、キラル中心4個を含む炭素鎖28の脂肪酸構造の結合したschulzeine Aの全合成を継続して検討した。その結果、当研究室で開発した不斉アリル化反応を用いてイソキノリン骨格の合成を達成した後、脂肪酸構造の合成にも成功し、不斉全合成をほぼ達成することができた。更に、schulzeine以上の生理活性を有するpenasulfate Aの不斉全合成も達成することができた。その他、相間移動触媒を用いたオキシインドール3位への不斉水酸化反応を見出し、収率および不斉収率の向上に成功した。また、抗血栓作用を有するStachybotrys microspora triprenyl phenol類の不斉合成についても検討し、完成まで数工程を残すのみである。更に、抗腫瘍活性を示すjasisoquinoline類の全合成も検討中である。

D. 考察

本研究により、各種の微量アルカロイドを獲得する一般的合成法の確立を目指した。これまで研究されているアルカロイドの鏡像異性体間での薬理活性の比較では、数十倍から数万倍に至るまでの活性の差が報告されている例がある。従って、これらの化合物の活性、毒性を検討する際には、アルカロイドの鏡像異性体それぞれは異なる化合物である、という認識を持って研究する必要がある。天然のアミノ酸に由来する不斉触媒を用いる合成は近年盛んに研究が進められているが、アルカロイド誘導体の合成に対して用いられた例は少なく、本研究によって、リシン由来、チロシン由来、トリプトファン由来のアルカロイドに関しては、より簡便な光学活性体の獲得法がある程度確立できたと考えている。

E. 結論

天然物中の微量生理活性物質のインドールおよびイソキノリンアルカロイドの一般的合成法の開発を目指して種々の新規不斉反応の開発を行った。これまで報告されていない新規な合成法を開発し、実用的な光学純度で鏡像異性体を作り分ける方法を開発できた。ターゲット分子のみならず、中間体についても生理活性の検討に十分な光学純度で合成することができた。

我々が出発物質として用いているイミン誘導体に対する触媒的不斉合成の反応例は極めて少なく、今回3種の異なる触媒的不斉合成法を用いて各種のアルカロイド合成前駆体を合成する方法を開発した。天然物の

みならず、非天然型の立体構造をもつ化合物の供給が可能となり、生理活性、毒性について系統的な検討ができる。

触媒反応を用いた研究では、触媒の活性(ターンオーバー)が極めて重要となる。用いる触媒の構造を交換し、より安価に合成でき、かつ活性の高い触媒を開発する必要があり、現在種々の検討を加えている。

我々の研究で得られた合成中間体を含めた数十種の化合物の活性を検討した結果、イソキノリン誘導体の中に、これまでの医薬品にはない興味深い活性を有するものが見いだされている。この化合物について医薬品開発を目指して検討を加えている。

今後の研究方針・期待される成果として、新規な不斉合成法の開発により、アルカロイド類を始め、かなりの光学活性含窒素化合物が合成可能となった。各種アルカロイドのうち、リシン由来、チロシン由来、トリプトファン由来の化合物群については必要とされるキラル中心を導入できる可能性がある。それぞれの化合物について、両鏡像異性体間で活性がどのように変化するのか、活性と立体化学的特性を明らかにしていく予定である。更に、これらの方法論を生薬中微量成分の活性・毒性検討に応用すべく、ターゲット化合物をこれらの中から選び、合成法の確立を目指す。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1 論文発表

1. A Simple Proline-based Organocatalyst for the Enantioselective Reduction of Imines Using Trichlorosilane as a Reductant.
Kanemitsu, T.; Umehara, A.; Haneji, R.; Nagata, K.; Itoh, T.
Tetrahedron **2012**, *68*, 3893-3898.
2. Stereoselective Synthesis of *vic*-Halohydrins via *L-tert*-Leucine Catalyzed *syn*-Selective Aldol Reaction.
Umehara, A.; Kanemitsu, T.; Nagata, K.; Itoh, T.
Synlett **2012**, 453-457.
3. C2-Symmetric Pyrrolidine-Based Chiral Ammonium Salts as a Phase-transfer Catalyst.
Ishikawa, T.; Nagata, K.; Kani, S.; Matsuo, M.; Sano, D.; Kanemitsu, T.; Miyazaki, M.; Itoh, T.
Heterocycles **2011**, *83*, 2577-2588.
4. Novel Sulfonamide Catalyzed Asymmetric Hetero-Diels-Alder Reaction of Ethyl Glyoxylate

- with Danishefsky's Diene.
Kanemitsu, T.; Asajima, Y.; Shibata, T.;
Miyazaki, M.; Nagata, K.; Itoh, T.
Heterocycles 2011, *83*, 2525-2534.
5. Asymmetric Alkylation of Malonic Diester Under Phase-transfer Conditions.
Kanemitsu, T.; Koga, S.; Nagano, D.; Miyazaki, M.; Nagata, K.; Itoh, T.
ACS Catalysis 2011, *1*, 1331-1335.
6. L-*t*-Leucine Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reaction of Cyclic Ketones.
Kanemitsu, T.; Umehara, A.; Miyazaki, M.; Nagata, K.; Itoh, T.
Eur. J. Org. Chem. 2011, 993-997.
7. Catalytic Asymmetric Allylation of 3,4-Dihydroisoquinolines and Its Application to the Synthesis of Isoquinoline Alkaloids.
Miyazaki, M.; Ando, N.; Sugai, K.; Seito, Y.; Fukuoka, H.; Kanemitsu, T.; Nagata, K.; Odanaka, Y.; Nakamura, T.K.; Itoh, T.
J. Org. Chem. 2011, *76*, 534-542.
8. Dissolution of Polystyrene Utensils in Oral Drug Suspension - Warning on Materials Used in Preparation of Oral Drug Suspension-.
Asakura, H.; Misina, M.; Kurata, N.; Itoh, T.; Amemiya, M.
Jpn. J. Pharm. Health Care Sci. 2010, *36*, 310-315.
9. Asymmetric Acl-Strecker Reaction Promoted by Nobel Thiourea Organocatalyst.
Kanemitsu, T.; Toyoshima, E.; Miyazaki, M.; Nagata, K.; Itoh, T.
Heterocycles, 2010, *81*, 2781-2792.
10. Formal Sythesis of Dihydrocorynantheine and Isorhynchophylline via Proline Catalyzed Mannich-Micheal Reaction.
Nagata, K.; Ishikawa, H.; Tanaka, A.; Miyazaki, M.; Kanemitsu, T.; Itoh, T.
Heterocycles 2010, *81*, 1791-1798.
- 2 学会発表
1. Sodwanone A の全合成
○木代達也、永田和弘、高島草太、金光卓也、宮崎倫子、伊藤 喬
日本薬学会 第 132 年会 (札幌)
2. Hamigeran A の全合成
○澤田 真衣子、永田和弘、高島草太、金光卓也、伊藤 喬
日本薬学会 第 132 年会 (札幌)
3. SMTP-7 の構造を基盤とする新規抗血栓薬の開発
○野田あおい、永田和弘、金光卓也、宮崎倫子、伊藤 喬
日本薬学会 第 132 年会 (札幌)
4. キラル α 位置換 β -プロリン類の合成と不斉触媒としての応用
○東 明典、永田和弘、久我泰史、木下豊崇、金光卓也、伊藤 喬
日本薬学会 第 132 年会 (札幌)
5. α -グルコシダーゼ阻害活性を有する天然物の不斉合成および生理活性検討
○森山 京英、清藤友紀、宮崎倫子、永田和弘、金光卓也、伊藤 喬
日本薬学会 第 132 年会 (札幌)
6. アミノ酸触媒を用いた不斉アルドール反応によるキラル α -クロロカルボニル化合物の合成法開発 梅原厚志、金光卓也、宮崎倫子、永田和弘、伊藤喬 日本薬学会第 131 年会 (静岡)
7. 一級アミノ酸触媒によるクロロアセトンの syn 選択的不斉アルドール反応
梅原厚志、金光卓也、宮崎倫子、永田和弘、伊藤 喬
第 37 回反応と合成の進歩シンポジウム (徳島)
8. 新規抗血栓薬の開発を目指した SMTP-7 類縁化合物の合成
野田あおい、永田和弘、金光卓也、宮崎倫子、伊藤 喬
第 55 回 日本薬学会関東支部大会 (東邦大学薬学部)
9. Hamigeran A の全合成
澤田真衣子、永田和弘、金光卓也、宮崎倫子、伊藤 喬
第 55 回 日本薬学会関東支部大会 (東邦大学薬学部)
10. α -グルコシダーゼ阻害活性を有する天然物の不斉全合成及び生理活性検討
森山京英、中島萌里、清藤友紀、宮崎倫子、永田和弘、伊藤 喬
第 55 回 日本薬学会関東支部大会 (東邦大学薬学部)
11. α 位置換 β -プロリン触媒の合成とアンチ選択的不斉 Mannich 反応 木下豊崇、永田和弘、久我泰史、金光卓也、宮崎倫子、伊藤喬 日本薬学会第 131 年会 (静岡)
12. 相間移動触媒を用いたマロン酸ジエステルへの不斉アルキル化反応と α 位二置換アミノ酸の合

- 成 金光卓也、古閑慎太郎、宮崎倫子、永田和弘、伊藤喬 日本薬学会第 131 年会 (静岡)
13. プレンステッド酸として機能するスルホンアミド有機分子触媒の開発 小久保香、浅島康史、金光卓也、宮崎倫子、永田和弘、伊藤喬 日本薬学会第 131 年会 (静岡)
14. α -グルコシダーゼ阻害活性を有する天然物の不斉全合成及び生理活性検討 清藤友紀、宮崎倫子、永田和弘、金光卓也、伊藤喬 第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム (名古屋)
15. L-t-leucine 触媒を用いた環状ケトンへの不斉アルドール反応 梅原厚志、金光卓也、永田和弘、宮崎倫子、伊藤喬 第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム (名古屋)
16. Cinerin B の不斉全合成研究 松尾鎮、永田和弘、金光卓也、宮崎倫子、伊藤喬 第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム (名古屋)
17. 相間移動触媒を用いた不斉アルキル化反応による α 位二置換マロン酸ジエステル類の合成研究 古閑慎太郎、金光卓也、宮崎倫子、永田和弘、伊藤喬 第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム (名古屋)
18. スルホンアミド構造を有する新規不斉有機分子触媒の開発とその応用 浅島康史、金光卓也、宮崎倫子、永田和弘、伊藤喬 第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム (名古屋)
19. 相間移動触媒を用いた不斉アルキル化反応による α 位二置換マロン酸ジエステル類の合成研究 古閑慎太郎、金光卓也、永野大輔、宮崎倫子、永田和弘、伊藤喬 日本薬学会 第 130 年会 (岡山)
20. スルホンアミドを有する新規不斉有機分子触媒の開発と不斉反応への応用 浅島康史、金光卓也、宮崎倫子、永田和弘、伊藤喬 日本薬学会 第 130 年会 (岡山)
21. 非天然型アミノ酸 L-t-leucine を用いた不斉アルドール反応 梅原厚志、金光卓也、永田和弘、宮崎倫子、伊藤喬 日本薬学会 第 130 年会 (岡山)
22. 相間移動触媒下におけるラジカル中間体を経由した不斉 C-C 結合形成反応の開発 青山修、永田和弘、佐野大祐、金光卓也、宮崎倫子、伊藤喬 日本薬学会 第 130 年会 (岡山)
23. Penasulfate A の不斉全合成 清藤友紀、宮崎倫子、永田和弘、金光卓也、伊藤喬 日本薬学会 第 130 年会 (岡山)
24. Formaldehyde を用いた水中での不斉アルドール反応の開発 金光卓也、與川潤平、宮崎倫子、永田和弘、伊藤喬 日本薬学会 第 130 年会 (岡山)
25. Cinerin B の不斉全合成 松尾鎮、永田和弘、金光卓也、宮崎倫子、伊藤喬 日本薬学会 第 130 年会 (岡山)
26. Hamigeran A の全合成研究 高島草太、永田和弘、金光卓也、宮崎倫子、伊藤喬 日本薬学会 第 130 年会 (岡山)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし

生薬および関連製品の品質担保に資する研究
データベースの整備と化学的評価法の検討

研究代表者: 分担研究 鳥居塚和生 (昭和大学薬学部 教授)

研究要旨

生薬類のデータベースの一環として(1)次のような書籍を元に資料収集をおこなってきた:①生薬モノグラフ, ②漢方方剤モノグラフ, ③日本 OTC 医薬品協会が取りまとめた「汎用生薬便覧」を基にしたデータベース, ④各国薬局方収載生薬の比較データ。また(2)としては, (1)の比較を基に, 日本, 中国, 韓国において名称表記で混乱が生じる可能性のある生薬(シャジン, ウコンなど)を取り上げ含有成分および化学的識別法を検討し, シャジンからは新規芳香族配糖体6種, サポニン2種を含む12種の化合物を単離し, 青酸配糖体関連の化合物であることを明らかにした。またウコン関連の市場品数十種について検討を行い, また原材料を識別するための, TLC法を用いた迅速・簡便な方法論を検討した。本年度は昨年度に引き続き, これらの生薬に由来する市場品について比較検討を行った。また(3)各国の公定書においても生薬は同名異物や異名同物があるなど混乱を起こしかねない状況であること, 複数の生薬から構成される処方(漢方処方)においては, 日本-中国間の比較でも, 同一名称の処方であっても構成生薬の分量比や種類が大きく異なるものも少なくないことなどから, 適正な情報交換のために必要と考えられたために, 生薬に関する概念構造の作成を目指して要素の抽出を行った。

共同研究者

・廣瀬 康行 琉球大学 教授 (分担研究者)

研究協力者

・磯田 進 昭和大学 講師
・堀 由美子 昭和大学 講師
・福村 基徳 昭和大学 助教
・日本 OTC 医薬品協会

A.研究目的

東アジア地区の伝統医学は古代の中国医学の影響を受け, その後各国の状況に応じ独自の発展をとげてきた。そのため用いられる生薬や処方についても基原・表記法・方剤の構成に差異を生じ, 同名異物や異名同物をはじめ混乱がみられる。その結果, スムーズな情報交換に齟齬や障害を生じる一因になっている。

上記の様な現状を明確にするために, 本分担研究では, 生薬および生薬関連製剤のデータセットを整備し, 国際的な会議において資する日本の基礎資料を準備することを目的として研究を行った。また併せて混乱の生じやすい

と推定される生薬については, 化学的な分析手法を用いた基礎検討を実施した。

基礎資料としては, 次のような点に焦点を絞ることとし, 比較調査研究を行った。即ち, 公定書・準公定書の記載事項について, 処方名・基原植物名などの表記に関する情報を整理しデータベース化する, 混乱が生じる可能性が高い生薬あるいは生薬製剤について, 可及的に化学的評価判別法を検討する。昨年度は, 東アジア地区の公定書, 準公定書として, 中国, 韓国, ベトナム, 日本の薬局方を選定した。また現行の薬局方にとどまらずに旧来の薬局方についての調査も行うこととした。更には, 学術的文献に掲載されている化学的, 薬理学的あるいは臨床的研究報告をデータベース化することも企画した。本年度は, これらに加えチベット医学に関しても追加することを企図し, チベット医学研究会代表・石濱裕美子氏(早稲田大学・教育・総合科学学術院/中央ユーラシア歴史文化研究所教授)の協力を得て, 和訳を進めた。

国際的に伝統医学の科学的評価と臨床利用の機運が

高まっており、この様な研究を通じて、各国間での整合性が図られることによって、伝統医薬の臨床応用や追試験が速やかに行うことが出来るばかりでなく、生理活性が見いだされ報告された場合には、その再現性の確認や発展的研究に素早くとりかかることが出来、新規医薬品開発に与える影響も大きい。

特に近年は、サプリメント市場の拡大や個人輸入の容易さから、脱法ドラッグや自然毒を無防備に摂取する可能性が高まった。植物由来成分の中には有毒の未知物質を含むことも想定できる。またそこで本研究では、適切な情報交換を可能にするための表記法や用語の標準化作業を実施した。日本市場において一般に使用されることの多い生薬を取り上げ、品質担保に資することを目的として検討した。また各国の公定書において生薬は、同名異物や異名同物があり混乱を起しかねない状況であること、処方(漢方処方)においても、日本-中国間で同一名称の処方であっても構成生薬の分量比や種類が大きく異なるものも少なくない。

そのため生薬や処方に関する概念構造を作成することは、適正な情報交換のために必要と考えられたために要素の抽出を分担研究者の廣瀬康行教授(琉球大学)と共同して実施した。これらは不適切な使用による健康被害を未然に防ぐ上で、国民および国際的にも大きく貢献できると考えられる。

B. 研究方法

(1) 公定書・準公定書の記載事項に関する情報整理

日中間の公定書記載生薬類の名称、発音、表記法、基源植物の比較研究を行った。

対象: 日本薬局方(JP), 日本薬局方外生薬規格, 中華人民共和国薬典(国家薬典委員会編), 大韓薬典を対象とし、記載事項についてデータ入力と解析を行い、比較表を作成した。

併せて、①生薬モノグラフ、②漢方方剤モノグラフ、③「汎用生薬便覧」(日本 OTC 医薬品協会)をデジタル化し、データベースの基礎資料とした。さらに網羅性を考慮しチベット医学に関しても追加することを企図した。チベット医学研究会代表・石濱裕美子氏(早稲田大学・教育・総合科学学術院/中央ユーラシア歴史文化研究所 教授)の協力を得て、「四部医典」について和訳を進めたが、現時点で

は未解析である。

(2) 混乱が生じる可能性が高い生薬あるいは生薬製剤に関する化学的検討

(1)の結果より、いくつかのカテゴリーに分けた。即ち、「同一名称・同一基原」、「同一名称・異基原」、「異名称・同一基原」、「異名称・異基原であるにもかかわらず同一生薬として見做されるもの」、「複数の基原をもつもの」である。この他、「当該国のみを生薬」を加えて6種に分類した。

このうち、表記で混乱が生じる可能性のある生薬(シャジン沙参およびウコン鬱金)を取り上げ、化学的検討を行い、その一部については昨年度すでに報告した。

・シャジンはキキョウ科 *Adenophora tetraphylla* またはその他近縁植物の根である。その成分や薬理作用については散見するのみで詳細は未解明である。生薬としての利用やサプリメントとしての利用が今後想定されるため、市場品の生薬について成分の解明を実施した。(図1)

・ウコン類は春ウコン、秋ウコン、紫ウコンなど各種名称で呼称され、数多くのサプリメント類が市場にある。しかしながら、これらの製品が明確な基原植物を用いているかについては担保されていない。生薬としての名称自体も、日本では“宇金、鬱金”とされるが中国では“姜黄”とされるなど名称にも混乱が生じている。(図3)そのため市場品数十種を集め、それらの含有成分の比較検討を行い、品質確保のための化学的識別法を検討した。

(3) 生薬に関する概念構造の作成

分担研究者の廣瀬康行教授(琉球大学)と共同で、生薬に関する概念構造の作成を目的として、国内外のテキストを基に、実体ならびに概念を表現するための情報モデル策定し、さらにそれから必須の要素を抽出した。

(廣瀬康行・分担研究報告書を参照)

(倫理面への配慮)

基礎的研究であり特段の配慮を要しない。

C. 研究結果

(1) 公定書・準公定書の記載事項に関する情報整理

粉末生薬やデンプン等を除外し、対象数は日本では約

250 品目、中国公定書では約 540 品目、韓国公定書では約 200 品目であった。これらの比較表を作成しデータベースの基の資料とした。

これらの比較を行った結果、表記から 6 種のカテゴリに分けることが出来た。即ち、「同一名称・同一基原」、「同一名称・異基原」、「異名称・同一基原」、「異名称・異基原であるにもかかわらず同一生薬として見做されるもの」、「複数の基原をもつもの」である。この他、「当該国のみの生薬」を加え、6 種に分類した。

(2) 混乱が生じる可能性が高い生薬あるいは生薬製剤に関する化学的検討

・市場品の生薬シャジン成分の研究を実施した結果、新規芳香族配糖体 6 種、サポニン 2 種を含む 12 種の化合物を単離した。これらは青酸配糖体関連の化合物であり天然からの報告が少ない化合物群であった。またキキョウ成分と同じサポニン類が得られ、特色ある含有成分をもつ特徴を有していた。(図 2)

・ウコンの市場品数十種について検討を行い、市場品の原材料について推定した。またこれらを識別するための、TLC 法を用いた迅速・簡便な方法論を昨年度は確立した。平成 23 年度は、さらにウコン類を含む製剤について市場品 36 種を集め、それらの成分について比較検討した。その結果、ウコン由来の curcumin 含量が低い製剤が少なくないことが分かった。

(3) 生薬に関する概念構造の作成

分担研究者の廣瀬康行教授(琉球大学)と共同で、国際標準化を目指し、ISO/TC215 において国際標準(技術仕様)として国際投票の実施に至った。これらは、廣瀬康行分担研究者の報告に詳細が記されている。平成 23 年度において、国際投票に至るためには、採否を判断できるような WD (Working Draft)もしくは Outline document (概要説明文書)の添付が要請されるため、以下のような文書を提出した:

・20111030 版 Form4: Health Informatics: Categorical structures for representation of herbal medicaments in terminological systems

・20111030 版 Form4 attached Outline: Categorical structures for representation of herbal medicaments in terminological systems

D. 考察

(1) シャジンの特徴的な成分を単離した。またこれらは青酸配糖体関連の化合物群であった。キキョウ成分と同じサポニン類が得られという特徴を有していた。

(2) ウコン市場品数十種について検討を行い、市場品の原材料について推定した。これらを識別するための、TLC 法を用いた迅速・簡便な方法論を確立した。クルクミン含量の低い製剤が市場品に少なくないことが分かった。

(3) 生薬の概念構造の策定を廣瀬訳雪・分担研究者とともに行い、国際標準(技術仕様)として国際投票の実施に至った。

E. 結論

本研究では、①適切な情報交換を可能にするための表記法や用語の標準化作業を実施した。②また日本市場において一般に使用されることの多い生薬を取り上げ、品質担保に資することを目的として検討し、化学的識別法の可能性を検討した。③国際標準(技術仕様)として国際投票の実施にいたった。

これらは、“生薬および関連製品の品質を担保”するうえで、化学的な側面だけでなく、国際的にも医療情報やレギュレーションにも大きく寄与できるものと考えられる。

F. 健康危険情報

特に該当しない

G. 研究発表

1. 論文発表

- [1] Koike Y, Fukumura M, Hirai Y, Hori Y, Usui S, Atsumi T, Toriizuka K.: Novel phenylacetone glycosides, adenophorasides A, B, C, D and E, from Adenophora roots, J. Nat. Med., 64, 245-251, 2010
- [2] 堀 由美子, 宮下しづか, 福村基徳, 磯田 進, 平井康昭, 鳥居塚和生, 伊田喜光: ショウガ科 Curcuma 族植物の化学的識別法の検討, 日本市場品のウコン類生薬とこれを材料とする健康食品について, 昭和薬学雑誌, 1(1), 73-83, 2010

2. 学会発表

[1] 小池佑果, 福村基徳, 平井康昭, 渥美聡孝, 堀由美子, 鳥居塚和生: シャジン Adenophorae Radix の成分研究, 第 56 回日本生薬学会年会講演要旨集, vol 56, p75, 2009 年 9 月, 京都

[2] 鳥居塚和生, 東郷俊宏, 廣瀬康行: 東アジア伝統医学 (Traditional East Asian Medicine) における概念構造, 第 31 回医療情報学連合大会, 2011 年 11 月, 鹿児島

3. 国際会議

[1] Yasuyuki Hirose, Kazuo Toriizuka. 20110411 版 Form4: Health Informatics: Categorical structures for representation of herbal medicaments – Part 1: Single natural material. ISO TC215 WG3 TMTF, 2011.

[2] Yasuyuki Hirose, Kazuo Toriizuka. 20110411 版 Form4: Health Informatics: Categorical structures for representation of herbal medicaments – Part 2: Formula of single natural materials. ISO TC215 WG3 TMTF, 2011.

[3] Kazuo Toriizuka, Yasuyuki Hirose. 201110120 版 Categorical Structures for representation of Herbal Medicaments. ISO TC215 WG3, 2011.

[4] NP Ballot : N0934 Categorical structures for representation of herbal medicaments in terminological systems. ISO TC215, 2011.

[5] NP Ballot Results: N994 ISO NP 18062 Categorical structures representation herbal medicaments terminological systems. ISO TC215, 2012.

[6] Yasuyuki Hirose, Kazuo Toriizuka. 初版 Working Draft: WG3 N585 ISO/WD TS 18062 Health Informatics: Categorical structures for representation of herbal medicaments in terminological systems. ISO TC215, 2012.

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

特になし

図1

学名	科名	薬用部位	日本	中国	韓国
<i>Adenophora hunanensis</i>	Campanulaceae	根	沙参	—	—
<i>Adenophora stricta</i>		根		南沙参	—
<i>Adenophora tetraphylla</i>		根		—	—
<i>Glehnia littoralis</i>	Umbelliferae	根茎	浜防風	—	海防風
		根	—	北沙参	—
<i>Saposhnikovia divaricata</i>	Umbelliferae	根茎	防風	—	防風
		根		防風	

図2

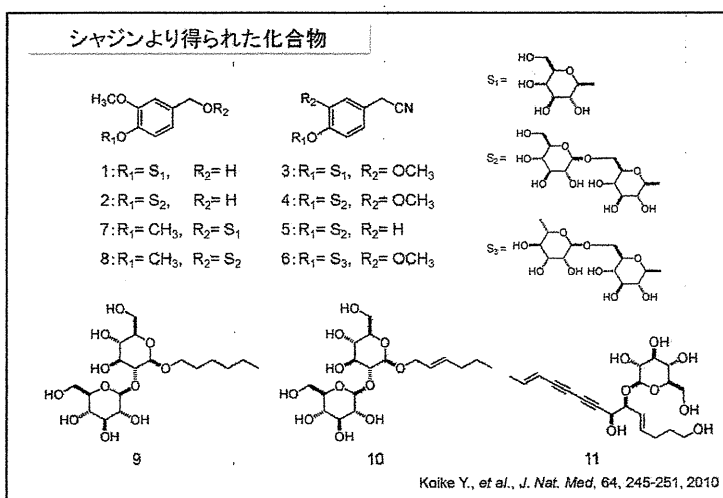


図3

学名	科名	薬用部位	日本	中国	韓国	
<i>Curcuma kwangsiensis</i>	Zingiberaceae	根茎	—	莪朮	—	
		塊根	—	郁金	—	
<i>Curcuma longa</i>		根茎	鬱金	姜黄	—	
		塊根	—	郁金	鬱金	
<i>Curcuma phaeocaulis</i>		根茎	—	莪朮	—	
		塊根	—	郁金	—	
<i>Curcuma wenyujin</i>		根茎	—	—	莪朮	—
		塊根	—	—	片姜黄	—
		塊根	—	—	郁金	—
<i>Curcuma zedoaria</i>		根茎	莪朮	—	—	莪朮